INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA EM 16 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ESTUDOS E 19 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE \ FRANÇA

Autores descrevem evidências do efeito benéfico da coadministração de hidroxicloroquina com azitromicina no tratamento de COVID-19 e sua potencial eficácia na redução precoce da contagiosidade. Trata-se de uma coorte com 80 pacientes infectados (sintomas moderados), internados e tratados com hidroxicloroquina (200 mg 3x/dia – total de 600 mg – durante 10 dias) + azitromicina (500 mg no 1º dia, seguido de 250 mg/dia por mais 4 dias). Um total de 80 pacientes recebeu tratamento diariamente durante dez dias. Os três desfechos principais do estudo foram: evolução clínica, contagiosidade (avaliada por PCR e cultura) e tempo de permanência na Unidade de Doenças Infecciosas (UDI). Resultados: Evolução clínica: A maioria (65/80, 81,3%) dos pacientes apresentou resultado favorável e recebeu alta. Apenas 15% necessitaram de oxigenoterapia durante a permanência na UDI. Um paciente de 86 anos morreu e outro de 74 anos se encontrava em terapia intensiva no momento da redação do artigo. Contagiosidade: Observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no 7º dia e 93% no 8º dia. As culturas de vírus das amostras respiratórias dos pacientes foram negativas em 97,5% dos pacientes no 5º dia. Tempo de permanência na UDI: dos 65 pacientes que receberam alta da UDI, o tempo médio de permanência foi de cinco dias.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies,* houve 05/11 critérios atendidos. Dois critérios não puderam ser aplicados nesta avaliação metodológica, uma vez que, embora classificado pelos autores como coorte, não houve grupo controle para comparação da intervenção. Os fatores de confusão não foram descritos no artigo, muito embora tenha sido descrito que uma abordagem analítica para explicar esses possíveis fatores esteja planejada para o futuro, com um conjunto maior de pacientes em tratamento. Não fica claro se o tempo de seguimento dos 80 pacientes foi concluído, nem se foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto dos pacientes. Da mesma forma, não foram descritas as análises estatísticas utilizadas na avaliação de todos os desfechos. Neste estudo piloto descritivo, conduzido com apenas 80 pacientes com sintomas moderados, observa-se que a média de idade foi de 52,5 anos, que a incidência de comorbidades foi baixa entre os participantes, e que não houve análise desses fatores, incluindo notavelmente a gravidade da doença, sobre os resultados encontrados.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO *IN SILICO* \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Os autores utilizaram resultados prévios (dados clínicos, farmacocinéticos e virológicos, dados de replicação e inibição viral in vitro, modelo farmacocinético populacional, modelo que relaciona a farmacocinética da cloroquina ao prolongamento do intervalo QTc) para proporem, por meio de modelagem translacional farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) regimes posológicos otimizados

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

de Hidroxicloroquina (HCQ). Dessa maneira, os autores visam garantir estratégias de administração de HCQ seguras e eficazes para o tratamento da COVID-19. A partir dessa modelagem, os autores concluíram que doses mais altas (600 a 800 mg/dia ou mais) de HCQ seriam necessárias para alcançar a cura em 7 dias para todos os pacientes, enquanto que baixas doses (por exemplo, ≤ 400 mg/dia) podem não oferecer benefícios substanciais.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para se avaliar estudo dessa natureza (*in silico*). Algumas limitações foram apontadas pelos próprios autores: 1 - os dados clínicos de HCQ utilizados foram oriundos de estudos não randomizados; 2 - um modelo claro para a taxa natural de declínio viral não está bem definido; 3 – os perfis farmacocinéticos de HCQ utilizados na modelagem foram obtidos a partir de um conjunto de pacientes saudáveis e infectados com malária, e não com COVID-19; 4 - o estudo não foi capaz de prever como a HCQ e a azitromicina concomitantes podem afetar o risco de prolongamento do intervalo QTc; 5 - o modelo proposto usou concentrações plasmáticas de HCQ para prever cargas virais nasofaríngeas, que podem não estar totalmente correlacionadas com a melhora clínica ou a carga viral medida em diferentes locais. Por fim, mais estudos são necessários para se confirmar a eficácia e segurança das doses de HCQ propostas. Ressalta-se que em estudo clínico recentemente publicado, doses altas de cloroquina foram suspensas por apresentarem efeitos adversas.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \BÉLGICA

O artigo ilustra as divergências sobre o uso de hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico de COVID-19. Apela por maiores evidências antes da administração da droga em pacientes com quadro grave. Sustenta sua opinião criticando estudos chave sobre o assunto por suas falhas metodológicas. Primeiro, aponta que observações clínicas sobre o uso da hidroxicloroquina não foram conduzidas em pacientes em estado grave e que fazem uso de outros medicamentos que podem alterar o metabolismo. Segundo, estudos indicando o uso do medicamento utilizaram um tamanho amostral pequeno, período de observação curto, sem randomização, critérios de inclusão e exclusão incertos, relatos de desfechos incompletos e administração de outros fármacos concomitantemente. Neste contexto, o autor assume que ainda são necessários estudos clínicos criteriosos para assumir a eficácia e segurança da hidroxicloroquina.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Assim, trata-se de um artigo de boa qualidade metodológica. Por outro lado, os autores analisaram alguns estudos pioneiros sobre o tema e não incluíram outros estudos que poderiam contribuir de forma mais abrangente ao entendimento sobre o assunto.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO RÁPIDA \ *BRASIL*

A partir dos dados disponíveis neste estudo, ainda não é possível recomendar na prática clínica o uso desta terapia, somente dentro do âmbito de pesquisas clínicas. Os autores identificaram 23 estudos clínicos (com dados disponíveis), com qualidade metodológica limitada, que avaliaram os efeitos do plasma para COVID-19. Os estudos evidenciaram que o plasma de pacientes recuperados para tratamento da COVID-19 resultou em redução de mortalidade, da carga viral e do tempo de internação hospitalar. Entretanto, estes estudos têm qualidade metodológica baixa e os estudos clínicos foram realizados em amostra pequena. Foram somente cinco estudos referentes à síndrome respiratória aguda e estes tiveram limitações metodológicas. Os autores concluíram que a eficácia e a segurança dessa terapêutica em pacientes com COVID-19 são inconclusivas, pois muitos deles são provenientes de evidências indiretas de SARS-CoV e MERS-CoV, com baixa qualidade.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, houve 13/16 critérios atendidos, refletindo boa qualidade metodológica. O processo de seleção das evidências ocorreu por apenas um revisor e checado por um segundo. Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE.

CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ITÁLIA*

Trata-se de um artigo de opinião no qual os autores defendem o uso do secretoma oriundo de células tronco mesenquimais (CTM) para o tratamento da COVID-19. Neste artigo, os autores fazem um levantamento sobre o uso das CTM para o tratamento da COVID-19 com resultados promissores para remissão dos sintomas de pneumonia e síndrome respiratória aguda grave. Baseado nesses dados, avaliaram que o secretoma produzido pelas CTM poderia ser utilizado por suas propriedades anti-inflamatórias, imunomodulatórias, regenerativas, pró-angiogênicas e anti-fibróticas. Além disso, o uso do secretoma oferece vantagens em comparação com as células propriamente ditas, por não possuir potencial para formação de tumor endógeno, por não poder se auto-replicar, possuir baixa imunogenicidade e, quando injetado por via intravenosa, induzir pouca formação de êmbolos. Baseado nisso, os autores propõem que o secretoma das CTM, formulado como um pó liofilizado e administrado por injeção intravenosa (ou inalação), pode representar uma abordagem para o tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19, especialmente para aqueles em estado criticamente grave.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 5/6 critérios foram atendidos, indicando uma boa qualidade do estudo. A maior limitação, contudo, é a falta de resultados de estudos que utilizaram o secretoma de CTM para o tratamento de doenças respiratórias, sobretudo da COVID-19. Os autores mencionam dois estudos clínicos que estão sendo conduzidos e estão registrados na plataforma *clinicaltrials.gov*. Porém, resultados preliminares ainda não estão disponíveis.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

REVISÃO NARRATIVA\ *REINO UNIDO*

Dois estudos recentes na China trataram pacientes de COVID-19 com células-tronco mesenquimais. Em ambos houve reversão dos sintomas, mesmo em condições críticas. Uma das limitações dessa terapia é a fonte limitada de células-tronco mesenquimais, o que pode ser resolvido com células-tronco sintéticas.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. Apesar dos resultados promissores das células-tronco mesenquimais (em poucos estudos e com tamanho amostral pequeno) esta terapia necessita de trabalhos mais robustos para comprovação de sua eficiência. Além disso, apresenta uma importante limitação: fonte das células. Neste estudo, os autores relatam que células-tronco sintéticas poderiam suprir a limitação da fonte celular. No entanto, não há nenhum estudo (*in vitro*, *in vivo* ou clínico) com esta tecnologia no combate à COVID-19.

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *ESPANHA*

O artigo faz uma breve revisão da literatura sobre como obter alternativas terapêuticas contra o emergente vírus SARS-CoV-2. Comenta sobre a alternativa do remdesivir, que em 2017, demonstrou-se ter capacidade de inibir a infecção e replicação de SARS-CoV, MERS-CoV e BAT-CoV *in vitro* e *in vivo*. A revisão cita achados para o novo coronavírus: a concentração efetiva (CE90) contra SARS-CoV-2 na cultura de células Vero-E6 é de 1,76 µM; sugere-se que essa mesma concentração poderia ser alcançada em humanos. O remdesivir inibe eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 em outras culturas celulares (células HuH-7 do câncer de fígado humano). Já houve ensaio clínico para MERS-CoV, no qual demonstrou a eficácia profilática do remdesivir em pessoas expostas, especialmente em profissionais de saúde. Nesse caso, deveria ser administrado o mais rápido possível (primeiras 48 horas), pois a replicação viral é mais alta no início dos sintomas e, com isso, o tempo de excreção e sua transmissibilidade seriam reduzidos. De acordo com os dados obtidos até o momento, o remdesivir poderia ser uma alternativa contra o SARS-CoV-2.[7]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, o estudo traz principalmente dados sobre a ação do remdesivir contra os vírus de SARS e MERS, o que não necessariamente reflete a ação potencial do antiviral contra o SARS-CoV-2. Existem ensaios clínicos do remdesivir no tratamento da COVID-19. Até que esses dados se tornem disponíveis, não será possível concluir sobre a eficácia e segurança do remdesivir para COVID-19.

REMDESIVIR

ESTUDO PRÉ CLÍNICO \ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Trato-se de estudo para averiguar a eficácia do Remdesivir no combate à infecção por SARS-CoV-2 na porção inferior do trato respiratório. Utilizou como modelo animal o macaco *Rhesus*. Dois grupos de 6 animais cada foram utilizados, infectando todos os indivíduos com SARS-CoV-2 com uma dose de 2.6 x 10(6) TCID50 por vias intranasal, oral, ocular e intratraqueal. Um dos grupos foi submetido a tratamento com Remdesivir por via intravenosa, enquanto o grupo controle recebeu placebo. Os tratamentos terapêuticos iniciaram 12 horas após inoculação e continuaram uma vez ao dia durante 6 dias. A primeira dose de Remdesivir administrada foi de 10 mg/Kg, com uma manutenção diária de 5 mg/Kg. O mesmo volume de solução veículo foi usado no grupo controle, como placebo. Por meio de análises genéticas, cromatografia líquida e espectrometria de massa, os resultados demonstraram melhora dos danos pulmonares e melhora clínica significativa dos macacos tratados com Remdesivir, com relação a carga viral e danos pulmonares. Com relação ao tempo de tratamento em humanos, os autores sustentam que deve começar o mais cedo possível após o diagnóstico. Chamam atenção que, apesar do estudo demonstrar sinais de redução da replicação viral no pulmão de macacos, o medicamento não promove a redução da liberação celular dos vírus.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Com base no guia ARRIVE- *Animal Research: Report in of In Vivo Experiments*, o estudo atende 13/20 critérios sugeridos. Assim, é considerada uma investigação de boa qualidade metodológica. Contudo, ressalta-se que co-autores do estudo também fazem parte de companhia farmacêutica que produz o medicamento testado, chamando atenção que possíveis conflitos de interesse devem ser ponderados. Pesquisas clínicas já estão sendo conduzidas para testar a eficácia de Remdesivir em humanos, incluindo grupos de pesquisadores brasileiros.

ATAZANAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \BRASIL

A partir dessa revisão que se propõe mapear o conhecimento de desfechos clínicos e laboratoriais do atazanavir, obteve-se como resultado a seleção de três estudos *in vitro* que avaliaram a inibição

da replicação viral do SARS-CoV-2. Destes, um dos autores relataram que não foi observada atividade antiviral do atazanavir contra a SARS-CoV-2 enquanto, contraditoriamente, no outro estudo o atazanavir sozinho e associado ao ritonavir apresentou inibição da replicação viral em diferentes linhagens celulares. Nenhum estudo clínico foi identificado, portanto, as informações quanto a dose, eficácia e segurança ainda não estão disponíveis. Até o momento, não foi avaliado o uso de atazanavir na COVID-19 e os delineamentos de estudos *in vitro* não podem ser utilizados para embasar a tomada de decisão a respeito da utilização deste medicamento na prática clínica.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, houve 11/16 critérios atendidos, refletindo moderada qualidade metodológica. O processo de seleção das evidências ocorreu por apenas um revisor e checado por um segundo. Não foi realizada a avaliação do grau de certeza das evidências, pela ferramenta GRADE, obtidas ao final desta revisão rápida devido à ausência da seleção de estudos clínicos.

DIDANOSINA

ESTUDO *IN SILICO*\ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Trata-se de um estudo *in silico* no qual o autor defende o reposicionamento do fármaco Didanosina, um antiviral que pertence à classe de inibidores de transcriptase reversa, utilizado para o tratamento de infecção por HIV para o tratamento da COVID-19, baseado em análises de bioinformática. Além da Didanosina, que foi a droga que obteve o melhor score na avaliação feita, outras três drogas teriam um potencial terapêutico na COVID-19, com destaque para camptotecina, um inibidor da topoisomerase e alcaloide presente na *Camptotheca acuminata*, erva usada na medicina tradicional chinesa.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo de bioinformática. Em leitura crítica, a principal limitação é de que a lista de medicamentos listados são preliminares e precisam de validação em ensaios *in vitro*.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \CHINA

O estudo propõe a utilização de bloqueadores de interleucina-6 (IL-6) para atuar na síndrome de liberação de citocinas (SLC) induzida por COVID-19 e resume as terapias existentes para COVID-19, além de discutir a aplicação clínica de cada uma. Os autores ressaltam que uma terapia antiviral sozinha pode ser inadequada, referem as preocupações com uso de corticosteroides e seus efeitos adversos a curto e a longo prazo, e acreditam que o Tolicizumabe pode ser uma medicação promissora no tratamento da COVID-19.[11]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. A revisão apresentou um resumo das terapias existentes para tratamento da COVID-19, e o status de desenvolvimento de cada uma.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Remdesivir: um relato de caso apontou a eficácia deste medicamento no tratamento de um homem de 35 anos. Outras evidências clínicas emergentes e dados disponíveis *in vitro* sugerem que remdesivir é um agente promissor para o tratamento de COVID19. Cloroquina e hidroxicloroquina: um estudo na China com mais de 100 pacientes demonstrou que o grupo que recebeu cloroquina apresentou inibição da pneumonia, melhora nos achados pulmonares, redução da carga viral e do curso da COVID-19. Nenhum efeito adverso grave foi mencionado no estudo. No entanto, este trabalho segue sendo questionado em relação a metodologia utilizada. Não há dados clínicos de hidroxicloroquina. Alguns estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que estes medicamentos têm potencial para tratar pacientes de COVID-19. Lopinavir/ritonavir: estudos clínicos com esta terapia, embora tenham apresentado redução da necessidade de oxigênio, diminuição da carga viral e melhora clínica dos pacientes, não tem resultados conclusivos devido a administração de outros fármacos e falta de grupo controle para comparação. Esta terapia se mostra promissora em testes *in vitro* e *in vivo*. Nitazoxamida: apresenta bons resultados *in vitro*, no entanto, mais estudos são necessários. Tocilizumabe: uma série de casos de 21 pacientes, na China, relatou sucesso acentuado com rápida resolução de febre, menor necessidade de oxigênio e resolução de opacidades pulmonares nas imagens de tomografia computadorizada. Neste estudo nenhum efeito adverso foi relatado, embora a avaliação a longo prazo não tenha sido realizada. Corticosteroides: os dados que avaliam o papel dos corticosteroides para COVID-19 são de difíceis interpretação, por serem dados retrospectivos, com vários fatores de confusão e tamanhos amostrais limitados. Ribavirina: apresenta alto risco de toxicidade hematológica que provavelmente supera o potencial benefício clínico e se mostrou ineficiente em testes *in vitro* contra SARS-CoV-2.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. Apesar de ser uma revisão narrativa, trata-se de um estudo robusto com dados relevantes (resumo de evidências de estudos *in vitro*, pré-clínico e clínico) das principais terapias com potencial de tratamento da COVID-19. Os autores criticam algumas metodologias dos estudos levantados e alertam sobre a confiabilidade dos resultados.

LOPINAVIR/RITONAVIR

ESTUDO *IN SILICO* \ *TAILÂNDIA*

A interação molecular de lopinavir/ritonavir com o vírus SARS-CoV-2 foi avaliada neste trabalho. Os dois medicamentos interagiram bem com sítios alvos do vírus. Ritonavir mostrou ter mais contato atômico com o vírus do que o lopinavir. Além de se ligar com maior eficiência, ritonavir se ligou a alguns sítios virais que lopinavir não conseguiu. Estes resultados demonstram que estes medicamentos tem potencial para tratar COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo de bioinformática. Informações a respeito da interação molecular entre fármacos e vírus é fundamental para o reposicionamento de terapias.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Revisão narrativa que discorre sobre o papel da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2) como molécula chave para a infecção celular do vírus da COVID-19. O artigo revisa um série de órgãos que podem ser danificados por meio do mecanismo de ligação do vírus e moléculas de ECA2, sendo coração e pulmão frequentemente afetados em função da expressão da molécula nesses órgãos. Danos no intestino, fígado, rins e mecanismos de coagulação também são encontrados, formando uma série de indicativos que podem ser utilizados para diagnóstico de COVID-19 e tratamento clínico. Sustenta que a ECA2 é um alvo terapêutico potencial para a construção de mecanismos que bloqueiam a entrada do vírus nas células. Diversos estudos estão sendo desenvolvidos nesse sentido, em especial investigações conduzidas com outros vírus SARS indicam regiões conservadas das sequências de aminoácidos que podem ser alvo terapêutico no desenvolvimento de drogas.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de estudos de revisão narrativa.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Gautret P, *et al*. **Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study**. Travel Medicine and Infectious Disease (2020). PII: S1477-8939(20)30131-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663. Reference: TMAID 101663
2. Maria Garcia-Cremades, *et al*. **Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing**. Doi: 10.1002/CPT.1856
3. Taccone FS, Gorham J, Vincent J. **Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base**. Lancet Respir [Internet]. 2020;2(20):1–3. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30172-7
4. Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Oliveira Jr HA, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. **Uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de COVID-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/15/plasma-de-pacientes-recuperados-no-tratamento-de-covid-19/. Acessado em [16, abril 2020].
5. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. **Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use**. Cells. 2020 Apr 9;9(4). pii: E924. doi: 10.3390/cells9040924.
6. Metcalfe SM. **Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia**. Medicine in Drug Discovery. 5 (2020) 100019. http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100019
7. Reina J. **Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2**. Revista Española de Quimioterapia. doi:10.37201/req/028.2020
8. Williamson B, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter D, Schulz J, *et al*. **Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2**. bioRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.15.043166. Available from: http://biorxiv.org/content/early/2020/04/15/2020.04.15.043166.
9. Marra LP, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Parreira PCL, Oliveira Jr HA, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. **Atazanavir para COVID-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/15/atazanavir-para-covid-19-revisao-sistematica-rapida/. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].
10. Alakwaa FM. **Repurposing Didanosine as a Potential Treatment for COVID-19 Using Single-Cell RNA Sequencing Data**. mSystems. 2020 Apr 14;5(2). pii: e00297-20. doi: 10.1128/mSystems.00297-20.
11. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. **Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?** Journal of Autoimmunity. 10 de abril de 2020;102452.
12. McCreary EK, Pogue JM. **Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options**. Open Forum Infectious Diseases, Volume 7, Issue 4, April 2020, ofaa105. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105
13. Nutho B, Mahalapbutr P, Hengphasatporn K, Pattaranggoon NC, Simanon N, Shigeta Y, *et al*. **Why are lopinavir and ritonavir effective against the newly emerged Coronavirus 2019?: Atomistic insights into the inhibitory mechanisms**. Biochemistry, Just Accepted Manuscript. DOI: 10.1021/acs.biochem.0c00160

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

14. Li S, Tang Z, Li Z, Liu X. **Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV**. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;1–6.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 13

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (17 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04348474/ Brasil	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + azitromicina	Sem comparador	Ainda não recrutando	16/04/2020	Azidus Brasil
2	NCT04349228/ Tunísia	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	16/04/2020	Abderrahmane Mami Hospital
3	NCT04349592/ Qatar	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + azitromicina; hidroxicloroquina + placebo	Placebo + placebo	Ainda não recrutando	16/04/2020	Hamad Medical Corporation
4	NCT04349371/ EUA	Antimalárico	Cloroquina como profilaxia	Placebo	Recrutando	16/04/2020	-
5	NCT04348656/ Canadá	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	16/04/2020	Hamilton Health Sciences Corporation
6	NCT04348877/ Egito	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	16/04/2020	Ain Shams University
7	NCT04348409/ Brasil	Antiparasitário	Nitazoxanida	Placebo	Ainda não recrutando	16/04/2020	Azidus Brasil
8	NCT04348435/ EUA	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo alogênicas (abreviadas como HB-adMSCs)	Placebo	Incrição por convite	16/04/2020	Hope Biosciences Stem Cell Research Foundation
9	NCT04349631/ EUA	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo autólogas (abreviadas como HB-adMSCs)	Sem comparador	Ainda não recrutando	16/04/2020	Hope Biosciences
10	NCT04348461/ Espanha	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais adultas de tecido adiposo alogênico expandido	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	16/04/2020	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz
11	NCT04349241/ Egito	Antiviral	Favipiravir	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	16/04/2020	Ain Shams University

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
12	NCT04348500/ EUA	Anticorpo monoclonal (anti IL-6)	Clazakizumab	Placebo	Ainda não recrutando	16/04/2020	Cedars-Sinai Medical Center
13	NCT04348383/ Espanha	Antitrombótico	Defibrotida	Placebo	Recrutando	16/04/2020	Fundacion para la Formacion e Investigacion Sanitarias de la Region de Murcia
14	NCT04348513/ Grécia	Terapia endócrina	Triiodotironina	Placebo	Ainda não recrutando	16/04/2020	Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
15	NCT04348305/ Dinamarca	Glicocorticóides sistêmicos	Hidrocortisona	Placebo	Ainda não recrutando	16/04/2020	Scandinavian Critical Care Trials Group
16	NCT04350086/ França	Hipnótico (sedação)	Dexmedetomidina	Sem comparador	Ainda não recrutando	16/04/2020	University Hospital, Limoges
17	NCT04349098/ EUA	Antineoplásico	Selinexor	Placebo	Ainda não recrutando	16/04/2020	Karyopharm Therapeutics Inc
18	NCT04348695/ Espanha	Antineoplásico; Antilipidêmico	Ruxolitinibe + sinvastatina	Tratamento padrão	Recrutando	16/04/2020	Fundación de investigación HM
19	NCT04348370/ EUA	Imunoterapia	Vacina BCG como profilaxia para COVID-19	Placebo	Ainda não recrutando	16/04/2020	Andrew Dinardo; Radbound University Medical Center; M.D. Anderson Cancer Center; Harvard University

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[13]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-COV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ /Secretaria de Saúde Fortaleza
01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[13]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP
08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[13]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972